

1 / 1 WPAT - ©Thomson Derwent - image

Accession Nbr :

1999-470194 [40]

Sec. Acc. CPI :

C1999-138176

Title :

New hydroxyethyl starch conjugates useful as X-ray, NMR and blood-pool diagnostic agents, e.g. for diagnosis of tumors, cardiovascular disorders and inflammation

Derwent Classes :

A11 A96 B04

Patent Assignee :

(SCHD) SCHERING AG

Inventor(s) :

EBERT W; FRENZEL T; MARESKI P; MISSELWITZ B; NIEDBALLA U; PLATZEK J;
RADUECHEL B; WEINMANN H

Nbr of Patents :

3

Nbr of Countries :

80

Patent Number :

DE19808079 A1 19990826 DW1999-40 C08B-031/12 10p *

AP: 1998DE-1008079 19980220

WO9942139 A2 19990826 DW1999-42 A61K-049/00 Ger

AP: 1999WO-EP00853 19990209

DSNW: AL AM AU AZ BA BB BG BR BY CA CN CU CZ EE GD GE GH GM HR HU ID IL

IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL RO

RU SD SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG UZ VN YU ZW

DSRW: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

AU9928328 A 19990906 DW2000-03 A61K-049/00

FD: Based on WO9942139

AP: 1999AU-0028328 19990209

Priority Details :

1998DE-1008079 19980220

IPC s :

A61K-049/00 C08B-031/12 A61K-031/70 A61K-049/04 C07C-031/20 C07C-059/06

C07C-059/125 C07F-009/6524

Abstract :

DE19808079 A

NOVELTY - Hydroxyethyl starch conjugates are new.

DETAILED DESCRIPTION - Hydroxyethyl starch conjugates of (I) are new.

n = 200-1500;

R = H, -(CH₂)₂OH (a₁), -CH₂COOQ (a₂), -(CH₂)₂OCH₂COOQ (a₃), -CH₂CONHK (a₄), or -(CH₂)₂OCH₂CONHK, and statistically 0.02-1.5 groups a₁, a₃ and a₅ and 0.02-2.5 groups a₂ and a₄ replace the H of OH per monomer unit;

K = metal complex or complex former;

Q = H or a cation of an inorganic and/or organic acid, amino acid or amino acid amide.

ACTIVITY - None given.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - (I) are useful as components of X-ray diagnostic agents, especially for computer tomography, and NMR diagnostic reagents. They are also useful as blood-pool diagnostic agents. They can be used for the specific diagnosis of malignant tumors and for the early therapeutic control of cytostatic, antiphlogistic and vasodilatory therapy, early diagnosis of reduced perfusion, e.g. myocardial. They can also be used for vascular angiography and for the diagnosis of sterile or infectious inflammatory conditions.

ADVANTAGE - (I) concentrate rapidly in tissue with high vascular

THIS PAGE BLANK (USPTO)

permeability and are effective in low doses. Further, they have a low toxicity and, in contrast to prior art diagnostic agents, have a good chemical stability, water-solubility and compatibility and are completely eliminated from the body. Unlike iodine-containing contrast agents they do not give rise to anaphylactic reactions. (Dwg.0/0)

Manual Codes :

CPI: A03-A00A A12-V03C2 B04-C03C B11-C09 B12-K04A1 B12-K07

Update Basic :

1999-40

Update Equivalents :

1999-42; 2000-03

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 198 08 079 A 1**

②① Aktenzeichen: 198 08 079.4
②② Anmeldetag: 20. 2. 98
④③ Offenlegungstag: 26. 8. 99

⑤① Int. Cl.⁶:
C 08 B 31/12
A 61 K 31/70
C 07 F 9/6524
A 61 K 49/04
A 61 K 49/00
C 07 C 59/125
C 07 C 59/06
C 07 C 31/20

⑦① Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
Mareski, Peter-Alexander, Dr., 13359 Berlin, DE;
Platzek, Johannes, Dr., 12621 Berlin, DE; Radüchel,
Bernd, Dr., 13465 Berlin, DE; Niedballa, Ulrich, Dr.,
14195 Berlin, DE; Weinmann, Hanns-Joachim, Dr.,
14129 Berlin, DE; Frenzel, Thomas, Dr., 12247
Berlin, DE; Ebert, Wolfgang, Dr., 15831 Mahlow, DE;
Misselwitz, Bernd, Dr., 16548 Glienicke, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Hydroxyethylstärke-Konjugate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Mittel
- ⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue Hydroxyethylstärke-Konjugate und ihre Verwendung in der medizinischen Diagnostik.

DE 198 08 079 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Hydroxyethylstärke-Konjugate, diese Verbindungen enthaltende Mittel, die Verwendung der Komplexe in der Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Die zur Zeit klinisch eingesetzten Kontrastmittel für die modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie (MRI) und Computertomographie (CT) [Magnevist®, Pro Hance®, Ultravist® und Omniscan®] verteilen sich im gesamten extrazellulären Raum des Körpers (Intravasalraum und Interstitium). Dieser Verteilungsraum umfaßt etwa 20% des Körpervolumens.

Extrazelluläre MRI-Kontrastmittel sind klinisch zuerst erfolgreich bei der Diagnostik von zerebralen und spinalen Krankheitsprozessen eingesetzt worden, da sich hier eine ganz besondere Situation hinsichtlich des regionalen Verteilungsraumes ergibt. Im Gehirn und im Rückenmark können extrazelluläre Kontrastmittel im gesunden Gewebe aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht den Intravasalraum verlassen. Bei krankhaften Prozessen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke (z. B. maligne Tumoren, Entzündungen, demyelinisierende Erkrankungen etc.) entstehen innerhalb des Hirns dann Regionen mit erhöhter Blutgefäß-Durchlässigkeit (Permeabilität) für diese extrazellulären Kontrastmittel (Schmiedl et al., MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media, Magn. Reson. Med. 22: 288, 1991). Durch das Ausnutzen dieser Störung der Gefäßpermeabilität kann erkranktes Gewebe mit hohem Kontrast gegenüber dem gesunden Gewebe erkannt werden.

Außerhalb des Gehirns und des Rückenmarkes gibt es allerdings eine solche Permeabilitätsbarriere für die oben genannten Kontrastmittel nicht (Canty et al., First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space. Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84: 2071, 1991). Damit ist die Anreicherung des Kontrastmittels nicht mehr abhängig von der Gefäßpermeabilität, sondern nur noch von der Größe des extrazellulären Raumes im entsprechenden Gewebe. Eine Abgrenzung der Gefäße gegenüber dem umliegenden interstitiellen Raum bei Anwendung dieser Kontrastmittel ist nicht möglich.

Besonders für die Darstellung von Gefäßen wäre ein Kontrastmittel wünschenswert, das sich ausschließlich im vasalen Raum (Gefäßraum) verteilt. Ein solches blood-pool-agent soll es ermöglichen, mit Hilfe der Kernspintomographie gut durchblutetes von schlecht durchblutetem Gewebe abzugrenzen und somit eine Ischämie zu diagnostizieren. Auch infarziertes Gewebe ließe sich aufgrund seiner Anämie vom umliegenden gesunden oder ischämischen Gewebe abgrenzen, wenn ein vasales Kontrastmittel angewandt wird. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn es z. B. darum geht, einen Herzinfarkt von einer Ischämie zu unterscheiden.

Bisher müssen sich die meisten der Patienten, bei denen Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht (diese Erkrankung ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern), invasiven diagnostischen Untersuchungen unterziehen. In der Angiographie wird zur Zeit vor allem die Röntgen-Diagnostik mit Hilfe von jodhaltigen Kontrastmitteln angewandt. Diese Untersuchungen sind mit verschiedenen Nachteilen behaftet: sie sind mit dem Risiko der Strahlenbelastung verbunden, sowie mit Unannehmlichkeiten und Belastungen, die vor allem daher kommen, daß die jodhaltigen Kontrastmittel, verglichen mit

NMR-Kontrastmitteln, in sehr viel höherer Konzentration angewandt werden müssen.

Es besteht daher ein Bedarf an NMR-Kontrastmitteln, die den vasalen Raum markieren können (blood-pool-agent). Diese Verbindungen sollen sich durch eine gute Verträglichkeit und durch eine hohe Wirksamkeit (hohe Steigerung der Signalintensität bei MRI) auszeichnen.

Der Ansatz, zumindest einen Teil dieser Probleme durch Verwendung von Komplexbildnern, die an Makro- oder Biomoleküle gebunden sind, zu lösen, war bisher nur sehr begrenzt erfolgreich.

So ist beispielsweise die Anzahl paramagnetischer Zentren in den Komplexen, die in den Europäischen Patentanmeldungen Nr. 0 088 695 und Nr. 0 150 844. beschrieben sind, für eine zufriedenstellende Bildgebung nicht ausreichend.

Erhöht man die Anzahl der benötigten Metallionen durch mehrfache Einführung komplexierender Einheiten in ein makromolekulares Biomolekül, so ist das mit einer nicht tolerierbaren Beeinträchtigung der Affinität und/oder Spezifität dieses Biomoleküls verbunden [J. Nucl. Med 24, 1158 (1983)].

Makromoleküle können generell als Kontrastmittel für die Angiographie geeignet sein. Albumin-GdDTPA (Radiology 1987; 162: 205) z. B. zeigt jedoch 24 Stunden nach intravenöser Injektion bei der Ratte eine Anreicherung im Lebergewebe, die fast 30% der Dosis ausmacht. Außerdem werden in 24 Stunden nur 20% der Dosis eliminiert.

Das Makromolekül Polylysine-GdDTPA (Europäische Patentanmeldung, Publikations-Nr. 0 233 619) erwies sich ebenfalls geeignet als blood-poolagent. Diese Verbindung besteht jedoch herstellungsbedingt aus einem Gemisch von Molekülen verschiedener Größe. Bei Ausscheidungsversuchen bei der Ratte konnte gezeigt werden, daß dieses Makromolekül unverändert durch glomeruläre Filtration über die Niere ausgeschieden wird. Synthesebedingt kann Polylysine-GdDTPA aber auch Makromoleküle enthalten, die so groß sind, daß sie bei der glomerulären Filtration die Kapillaren der Niere nicht passieren können und somit im Körper zurückbleiben.

Die in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 0 430 863 beschriebenen Polymere stellen bereits einen Schritt auf dem Wege zu blood-pool-agents dar, da sie nicht mehr die für die vorher erwähnten Polymere charakteristische Heterogenität bezüglich Größe und Molmasse aufweisen. Sie lassen jedoch immer noch Wünsche im Hinblick auf vollständige Ausscheidung, Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit offen.

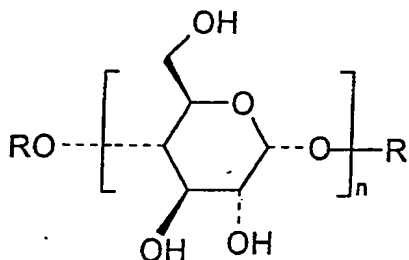
Die in EP 0326226, EP 0166755, EP 0184899, WO 95/24225, US-4,986,980, WO 92/07259, US-5,336, 762, WO 85/05554, US-4,822,594, US-5,250,672, WO 91/10908, WO 87/02893, WO 92/17214, WO 94/2749.8, US-5,271,929, WO 92/21017, US-5,271,924, WO 94/08629, US-5,364,613, US-5,368,840, US-5,401,491, US-5,512,294, EP 0535668, WO 95/14491, US-5,679,810, US-5,593,658, US-5,583,206, EP 0271180 und EP 0481526 offenbarten Verbindungen weisen hinsichtlich einer Eignung als blood-pool Kontrastmittel Nachteile vor allem bezüglich chemischer Stabilität, Wasserlöslichkeit Ausscheidungsverhalten und/oder Verträglichkeit auf.

Auch Carboxymethyldextranderivate wie sie in Bioconjug. Chem. 1998, 94-99 beschrieben sind, weisen für eine Verwendung als Kontrastmittel ungenügendes Ausscheidungsverhalten sowie eine zu geringe Verträglichkeit auf.

Es bestand daher die Aufgabe, neue diagnostische Mittel vor allem zur Erkennung und Lokalisierung von Gefäßkrankheiten, die die genannten Nachteile nicht besitzen, zur Verfügung zu stellen. Diese Aufgabe wird durch die vorlie-

gende Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Hydroxyethylstärke-Konjugate der allgemeinen Formel I



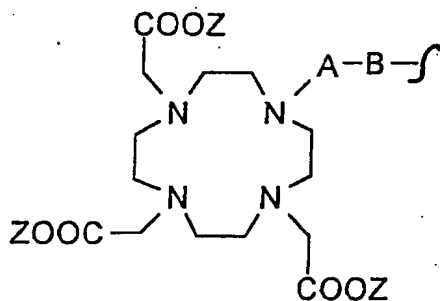
(I),

worin

n für die Zahlen 200 bis 1 500 und

R für ein Wasserstoffatom oder jeweils unabhängig voneinander für einen der Reste $a_1 = -(CH_2)_2OH$, $a_2 = -CH_2COOH$, $a_3 = -(CH_2)_2OCH_2COOH$, $a_4 = -CH_2CONHK$ oder $a_5 = -(CH_2)_2OCH_2CONHK$ mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes oder eines Komplexbildners stehen, mit der Maßgabe, daß pro Monomereinheit statistisch 0,02 bis 1,5 Reste a_1 und 0,02 bis 2,5 Reste a_2 und 0,02 bis 1,5 Reste a_3 und 0,02 bis 2,5 Reste a_4 und 0,02 bis 1,5 Reste a_5 die Hydroxyl-Wasserstoffe substituieren, wobei die im Molekül gegebenenfalls vorhandenen Carboxylgruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sind, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR- und Röntgen-Diagnostika, insbesondere zur Darstellung des Vasalraums (d. h. als blood-pool agent) ohne die genannten Nachteile aufzuweisen, eignen.

K steht für einen Rest der allgemeinen Formel II



(II),

worin

Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83,

A für die Gruppen $-CH_2CH(OH)-$ oder $-CHR^1CONH-$, wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet, B für eine C_1-C_{20} -Alkylkette, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-3 $-CONH-$, 1-3 $-NHCO-$, 1-3 $-NH-$, 1-3 $-CO-$, 1 Phenylengruppe(n) oder 1-5 Sauerstoffatome oder die gegebenenfalls substituiert ist durch 1-3 $-OH-$ oder 1-3 $-(CH_2)_{0-3}-COOH$ -gruppen, steht.

Bevorzugt steht n für die Zahlen 240 bis 750.

Bedeutet K einen Metallkomplex, dann stehen mindestens zwei der Reste Z für Metallionenäquivalente der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83, bevorzugt der Ordnungszahlen paramagnetischer Metalle. Besonders bevorzugt ist Gadolinium.

Bevorzugt enthält die Monomereinheit der erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärke-Konjugate statistisch 0,05 bis 1 Reste a_4 und 0,05 bis 1 Reste a_5 .

Bevorzugt steht B für einen der Reste

$-CH_2-$

$-CH_2CH_2-$

$-(CH_2)_3-$

5 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$

$-(CH_2-CH_2-O)_2-CH_2CH_2-$

$-CH_2NHCOCH_2-$

$-CH_2NHCO-CH_2CH_2-$

$-CH_2CONHCH_2CH_2-$

10 $-CH_2CONHCH_2CH_2CH_2-$

$CH_2-CO-NH-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-$

Die erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärke-Konjugate weisen die eingangs geschilderten gewünschten Eigenschaften auf.

15 Sie reichern sich in Gebieten mit erhöhter Gefäßpermeabilität, wie z. B. in Tumoren, an, erlauben Aussagen über die Perfusion von Geweben, geben die Möglichkeit, das Blutvolumen in Geweben zu bestimmen, die Relaxationszeiten bzw. Densitäten des Blutes selektiv zu verkürzen, und die Permeabilität der Blutgefäße bildlich darzustellen. Solche physiologischen Informationen sind nicht durch den Einsatz von extrazellulären Kontrastmitteln, wie z. B. Gd-DTPA [Magnevist®], zu erhalten. Aus diesen Gesichtspunkten ergeben sich auch die Einsatzgebiete bei den modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie und Computertomographie: spezifischere Diagnose von malignen Tumoren, frühe Therapiekontrolle bei zytostatischer, antiphlogistischer oder vasodilatativer Therapie, frühe Erkennung von minderperfundierten Gebieten (z. B. im Myokard), Angiographie bei Gefäßerkrankungen, und Erkennung und Diagnose von (sterilen oder infektiösen) Entzündungen.

Als weitere Vorteile gegenüber extrazellulären Kontrastmitteln, wie z. B. Gd-DTPA [Magnevist®], muß die höhere Effektivität als Kontrastmittel für die Kernspintomographie (höhere Relaxivität) hervorgehoben werden, was zu einer deutlichen Reduktion der diagnostisch notwendigen Dosis führt. Gleichzeitig können die erfindungsgemäßen Kontrastmittel als Lösungen isosmolar zum Blut formuliert werden und verringern dadurch die osmotische Belastung des Körpers, was sich in einer verringerten Toxizität der Substanz (höhere toxische Schwelle) niederschlägt. Geringere Dosen und höhere toxische Schwelle führen zu einer signifikanten Erhöhung der Sicherheit von Kontrastmittelanwendungen bei modernen bildgebenden Verfahren.

45 Im Vergleich zu den makromolekularen Kontrastmitteln auf der Basis von Kohlenhydraten, z. B. Dextran (Europäische Patentanmeldung, Publikations-Nr. 0 326 226), die in der Regel nur ca. 5% des signalverstärkenden paramagnetischen Kations tragen, weisen die erfindungsgemäßen Polymer-Komplexe einen Gehalt von in der Regel ca. 20% des paramagnetischen Kations auf. Somit bewirken die erfindungsgemäßen Makromoleküle pro Molekül eine sehr viel höhere Signalverstärkung, was gleichzeitig dazu führt, daß die zur Kernspintomographie notwendige Dosis gegenüber anderen makromolekularen Kontrastmitteln erheblich kleiner ist.

60 Mit den erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärke-Konjugaten ist es überraschenderweise möglich, auch Verbindungen mit einem Molekulargewicht oberhalb der Nierenfunktionsschwelle als blood-pool agent zu verwenden.

Im Vergleich zu den anderen erwähnten Polymer-Verbindungen des Stands der Technik zeichnen sich die erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärke-Konjugate durch verbessertes Ausscheidungsverhalten, höhere Wirksamkeit, größere Stabilität und/oder bessere Verträglichkeit aus.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt darin, daß nunmehr Komplexe mit hydrophilen, makrocyclischen hochmolekularen Liganden zugänglich geworden

sind. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, Verträglichkeit und Pharmakokinetik dieser Polymer-Komplexe durch chemische Substitution zu steuern.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärke-Konjugate erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren durch basenkatalysierte Veretherung von käuflich erhältlichen Hydroxyethylstärken – vorzugsweise mit einem Substitutionsgrad von 0,5 – mit Halogenessigsäuren, bevorzugt Chloressigsäure (s. z. B. Bioconjug. Chem 1998, 94–99). Die so erhaltenen Säuren werden durch Aktivierung (z. B. als Aktivester) mit den gewünschten, Aminogruppen enthaltenden makrocyclischen Komplexen oder Komplexbildnern nach literaturbekannten Methoden (z. B. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E 5, 1985, 633) umgesetzt. Vorzugsweise werden wasserlösliche Carbodiimide wie z. B. EDCI verwendet. Die hierzu benötigten makrocyclischen Komplexe bzw. Komplexbildner sind nach den in WO 95/17451 und WO 97/02051 offenbarten Vorschriften erhältlich.

Im Falle der Umsetzung mit Komplexbildnern erfolgt die Einführung der gewünschten Metalle nach den dem Fachmann bekannten Methoden, wie sie z. B. in der Deutschen Offenlegungsschrift 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 20–29, 39, 42, 44, 57–83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome der Säuregruppen durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N, N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amidien ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren, wie zum Beispiel Hippursäure, Glycinacetamid.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wässriger Lösung oder Suspension so viel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere) niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den komplexbildenden Liganden in wässriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötig-

ten Menge einer organischen Base umgesetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen – gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze – in wässrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern oder schwachen Komplexen (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure oder deren Ca-Komplex) oder – falls erforderlich – Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder – falls erforderlich – Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methyl-cellulose, Lactose, Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween®, Myrj®] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen] gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise $1 \mu\text{Mol} - 1,3 \text{ Mol/l}$ des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von $0,0001 - 5 \text{ mmol/kg}$ dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt. Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21–29, 39, 42, 44 und 57–83.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen, das heißt NMR-Diagnostika müssen 100- bis 1000fach besser wasserlöslich sein als für die NMR-Spektroskopie. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den

Komplexen nicht kovalent gebundenen – an sich giftigen – Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,0001–5 mMol/kg, vorzugsweise 0,005–0,5 mMol/kg, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.-J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo-NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind überraschenderweise auch zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren in Bereichen ohne Blut-Hirn-Schranke geeignet.

Sie zeichnen sich auch dadurch aus, daß sie vollständig aus dem Körper eliminiert werden und somit gut verträglich sind.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, insbesondere für die Computertomographie (CT), wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den iodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemischpharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,1–5 mMol/kg, vorzugsweise 0,25–1 mMol/kg, dosiert.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New-York (1977) diskutiert.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstands:

Beispiel 1

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,2)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 1,1$)

10,0 g (56,5 mmol) 40 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$ /kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 16,0 ml (172,8 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lö-

sung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 7,64 g (80,8 mmol) Chloressigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 12,46 g der Titelverbindung als amorphes, farblores Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8,55%

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F. Diephuis, Anal.Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 1,1$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,60; H 4,85; Na 9,29;

gef.: C 40,82; H 4,93; Na 9,18.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,2)

Eine Lösung von 8,17 g (30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1,14 g (5,97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet.

Man erhält 10,99 g der Titelverbindung als amorphes, farblores Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,53%.

Gd-Bestimmung (AAS): 9,45%

T_1 -Relaxivität (H_2O): 14,1 l/mmol · sec

(Plasma): 14,1 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,94; H 5,03; N 3,70; Gd 8,30; Na 5,46;

gef.: C 40,02; H 5,12; N 3,60; Gd 8,37; Na 5,55.

Beispiel 2

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacy-

clododecan (backbone: 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,7)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 1,5$)

10,0 g (56,5 mmol) 40 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$; kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfat suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 21,0 ml (226,8 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 10,41 g (110,2 mmol) Chloroessigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 13,26 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver. Wassergehalt (Karl-Fischer): 8,55%.

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F.Diephuis, Anal.Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 1,5$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz. ber.: C 39,48; H 4,47; Na 11,34; gef.: C 39,37; H 4,59; Na 11,47.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone : 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,7)

Eine Lösung von 2,74 g (9,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1,14 g (5,97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet.

Man erhält 5,73 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8,5%.

Gd-Bestimmung (AAS): 16,20%

T_1 -Relaxivität (H_2O): 16,3 l/mmol · sec

(Plasma): 16,1 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,81; H 5,03; N 7,23; Gd 16,24; Na 2,71;

gef.: C 38,69; H 5,10; N 7,30; Gd 16,35; Na 2,82.

Beispiel 3

10 Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,3)

15 a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 2,3$)

10,0 g (56,5 mmol) 40 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$; kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 31,3 ml (337,9 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 15,96 g (168,9 mmol) Chloroessigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 14,17 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver. Wassergehalt (Karl-Fischer): 7,7%.

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F.Diephuis, Anal.Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 2,3$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz:

ber.: C 38,51; H 3,98; Na 14,61;

gef.: C 38,64; H 4,11; Na 14,74.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,3)

Eine Lösung von 7,24 g (20,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a werden in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. An-

schließlich gibt man insgesamt 1.14 g (5.97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet.

Man erhält 10,51 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,8%.

Gd-Bestimmung (AAS): 8,89%

T₁-Relaxivität (H₂O): 14,9 l/mmol · sec

(Plasma): 15,3 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,93; H 4,48; N 3,97; Gd 8,92; Na 8,69;

gef.: C 40,00; H 4,56; N 4,07; Gd 9,01; Na 8,79.

Beispiel 4

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 100 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,25)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 1,1$)

10,0 g (56,5 mmol) 100 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$ /kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 16,0 ml (172,8 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 7,64 g (80,8 mmol) Chloressigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 12,63 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,8%.

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F. Diephuis, Anal. Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 1,1$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz).

ber.: C 40,60; H 4,85; Na 9,29;

gef.: C 40,47; H 4,98; Na 9,38.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 100 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,25)

Eine Lösung von 6,53 g (24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a werden in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1.14 g (5.97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 9,68 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8,6%

Gd-Bestimmung (AAS): 9,70%

T₁-Relaxivität (H₂O): 15,3 l/mmol · sec

(Plasma): 16,0 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,83; H 5,06; N 4,32; Gd 9,69; Na 4,82;

gef.: C 39,91; H 5,15; N 4,40; Gd 9,58; Na 4,90.

Beispiel 5

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 100 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,32)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 1,6$)

10,0 g (56,5 mmol) 100 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$ /kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfat suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 23,0 ml (248,4 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 11,11 g (117,6 mmol) Chloressigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 13,12 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8,3%

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F. Diephuis, Anal. Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 1,6$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 39,24; H 4,39; Na 11,78;
gef.: C 39,39; H 4,51; Na 11,90.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 100 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,32)

Eine Lösung von 5,93 g (19,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a werden in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1,14 g (5,97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 9,03 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,3%
Gd-Bestimmung (AAS): 10,41%
 T_1 -Relaxivität (H_2O): 16,2 l/mmol · sec
(Plasma): 16,4 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 38,89; H 4,77; N 4,64; Gd 10,42; Na 6,09;
gef.: C 39,00; H 4,86; N 4,71; Gd 10,50; Na 6,16.

Beispiel 6

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 40 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,5)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 2,5$)

10,0 g (56,5 mmol) 100 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$ /kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfat suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 35,0 ml (378,0 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 17,35 g (183,6 mmol) Chloressigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reakti-

onsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem

5 Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 14,17 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 9,2%.

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F. Diephuis, Anal. Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 2,5$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 37,51; H 3,80; Na 14,96;
gef.: C 37,44; H 3,87; Na 15,09.

25 b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 100 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,5)

Eine Lösung von 4,61 g (12,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a werden in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1,14 g (5,97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 7,71 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,8%
Gd-Bestimmung (AAS): 10,1%
50 T_1 -Relaxivität (H_2O): 16,6 l/mmol · sec
(Plasma): 16,7 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 37,79; H 4,56; N 5,37; Gd 12,07; Na 7,06;
gef.: C 37,91; H 4,66; N 5,28; Gd 12,18; Na 7,17.

Beispiel 7

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 200 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,25)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 1,2$)

10,0 g (56,5 mmol) 200 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$ /kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden

in 200 ml Dimethylsulfat suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 17,4 ml (187,9 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 8,33 g (88,2 mmol) Chloressigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON OR) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 12,84 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver. Wassergehalt (Karl-Fischer): 7,9%.

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F. Diephuis, Anal. Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 1,2$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz:

ber.: C 39,44; H 4,37; Na 12,05;

gef.: C 39,57; H 4,51; Na 12,14.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 200 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 0,25)

Eine Lösung von 6,87 g (24,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a werden in in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1,14 g (5,97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 9,85 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7,4%

Gd-Bestimmung (AAS): 7,59%

T_1 -Relaxivität (H_2O): 16,0 l/mmol · sec

(Plasma): 16,2 l/mmol · sec.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 39,64; H 4,98; N 4,23; Gd 9,50; Na 5,28;

gef.: C 39,78; H 5,11; N 4,30; Gd 9,36; Na 5,41.

Beispiel 8

Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 200 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 1,1)

a) Natrium-O-Carboxymethyl-hydroxyethylstärke ($ds_{CM} = 2,3$)

10,0 g (56,5 mmol) 40 kD Hydroxyethylstärke ($ds_{HE} = 0,5$ /kommerziell erhältlich bei der Firma Gerindus) werden in 200 ml Dimethylsulfat suspendiert und unter starkem Rühren mit insgesamt 32,5 ml (351,0 mmol an Natriumhydroxyd) einer 32%igen wässrigen Natriumhydroxydlösung bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung des gebildeten Hydroxyethylstärke-poly-alkoholats mit insgesamt 15,96 g (168,9 mmol) Chloressigsäure portionsweise versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 3 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf 5°C wird eine Mischung aus 1000 ml Isopropanol/ 500 ml Tetrahydrofuran/ 500 Diethylether zugegeben vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene feste Reaktionsprodukt anschließend dreimal mit jeweils 150 ml Isopropanol gewaschen und im Vakuum bei 30°C getrocknet. Anschließend wird das farblose Reaktionsprodukt in 350 ml destilliertem Wasser gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren wird durch Versetzen der so erhaltenen wässrigen Produktlösung mit 10%iger wässriger Salzsäure ein pH-Wert von 10,0 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes Wasser über eine YM 10-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 14,23 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver. Wassergehalt (Karl-Fischer): 7,7%.

Zur Bestimmung des Substitutionsgrades der erhaltenen Hydroxyethylstärke mit Natrium-Carboxymethylfunktionen wird das Verfahren von Eyler, Klug und Diephuis angewendet [R.W. Eyler, E.D. Klug, F. Diephuis, Anal. Chem., 19, 24 (1947); vgl. auch: J.W. Green in Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol III, 322, (1963)], nach welchem ein Substitutionsgrad von $ds_{CM} = 2,3$ im Produkt vorliegt.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz:

ber.: C 38,51; H 3,98; Na 14,61;

gef.: C 38,62; H 4,05; Na 14,70.

b) Polyamid aus O-carboxymethyl-Hydroxyethylstärke und dem Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (backbone: 200 KD/Substitutionsgrad an Gadolinium-Komplex K: 1,1)

Eine Lösung von 3,98 g (11,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a werden in in 200 ml Wasser gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,42 g (5,97 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan versetzt. Man stellt mit 1 N aqu. Salzsäure auf pH 6,5. Anschließend gibt man insgesamt 1,14 g (5,97 mmol) EDCI portionsweise hinzu. Nach beendeter EDCI Zugabe wird noch 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der pH wird durch Zugabe von 1 N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend mit destilliertem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 500 ml aufgefüllt. Nach dreimaliger Ultrafiltration gegen destilliertes

Wasser über eine YM 3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON®) wird der verbleibende Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 9,52 g der Titelverbindung als amorphes, farbloses Pulver.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5,9%

Gd-Bestimmung (AAS): 18,18%

T₁-Relaxivität (H₂O): 17,5 l/mmol · sec

(Plasma): 17,9 l/mmol · sec.

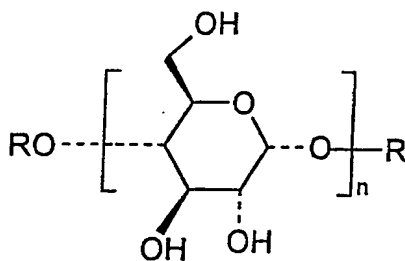
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,08; H 4,92; N 8,06; Gd 18,10; Na 2,89;

gef.: C 38,17; H 4,99; N 8,00; Gd 18,27; Na 2,98.

Patentansprüche

1. Hydroxyethylstärke-Konjugate der allgemeinen Formel I



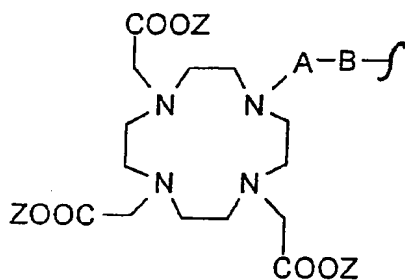
(I),

worin

n für die Zahlen 200 bis 1 500 und

R für ein Wasserstoffatom oder jeweils unabhängig voneinander für einen der Reste a₁ = -(CH₂)₂OH, a₂ = -CH₂COOH, a₃ = -(CH₂)₂OCH₂COOH, a₄ = -CH₂CONHK oder a₅ = -(CH₂)₂OCH₂CONHK mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes oder eines Komplexbildners stehen, mit der Maßgabe, daß pro Monomereinheit statistisch 0,02 bis 1,5 Reste a₁ und 0,02 bis 2,5 Reste a₂ und 0,02 bis 1,5 Reste a₃ und 0,02 bis 2,5 Reste a₄ und 0,02 bis 1,5 Reste a₅ die Hydroxyl-Wasserstoffe substituieren, wobei die im Molekül gegebenenfalls vorhandenen Carboxylgruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sind.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß K für einen Rest der allgemeinen Formel II



(II),

steht,
worin

Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 39, 42, 44 oder 57-83,

A für die Gruppen -CH₂CH(OH)- oder -CHR¹CONH-, wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet,

B für eine C₁-C₂₀-Alkylkette, die gegebenenfalls un-

terbrochen ist durch 1-3 -CONH-, 1-3 -NHCO-, 1-3 -NH-, 1-3 -CO-, 1 Phenylengruppe(n) oder 1-5 Sauerstoffatome oder die gegebenenfalls substituiert ist durch 1-3 -OH- oder 1-3 -(CH₂)₀₋₃-COOH-gruppen, steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß n für die Zahlen 240 bis 750 steht.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei der Reste Z für Metall ionenäquivalente der Ordnungszahlen paramagnetischer Metalle stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste Z für Metallionenäquivalente von Gadolinium stehen.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß pro Monomereinheit statistisch 0,05 bis 1 Reste a₄ und 0,05 bis 1 Reste a₅ vorliegen.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß B für einen der Reste

-CH₂-
-CH₂CH₂-
-(CH₂)₃-
-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-
-(CH₂-CH₂-O)₂-CH₂CH₂-
-CH₂NHCOCH₂-
-CH₂NHCOCH₂CH₂-
-CH₂CONHCH₂CH₂-
-CH₂CONHCH₂CH₂CH₂-
CH₂-CO-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-
steht.

8. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens ein Hydroxyethylstärke-Konjugat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

9. Verwendung von mindestens einem Hydroxyethylstärke-Konjugat gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die Röntgendiagnostik (konventionelle Methoden und Computertomographie).

10. Verwendung von mindestens einem Hydroxyethylstärke-Konjugat gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die NMR-Diagnostik.

11. Verwendung von mindestens einem Hydroxyethylstärke-Konjugat gemäß Anspruch 9 oder 10 als Bloodpool-Diagnostikum.

12. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Hydroxyethylstärke-Konjugate, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.